

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

1105

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Denise, Elise, Camille ROUX-PETITE

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 26 Octobre 1926, à MONTARGIS (Loiret)

Présentée et soutenue publiquement le 1962

ETUDE DE L'AMMONIEMIE CHEZ L'ENFANT
DANS LES HEPATITES VIRALES
PAR LA METHODE AUTOMATIQUE
DE DIALYSE

Président : Monsieur R. FAUVERT (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Denise, Elise, Camille ROUX-PETITE

Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 26 Octobre 1926 à MONTARGIS
(Loiret)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le



-:-

ETUDE DE L'AMMONIEMIE CHEZ L'ENFANT

DANS LES HEPATITES VIRALES

PAR LA METHODE AUTOMATIQUE DE DIALYSE

-:-

Président : Monsieur R. FAUVERT (Professeur)

-:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHTER (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J) -
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obsté- tricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	(BOUR (H)
Médecine	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C)
Anatomie	(GOUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle)
Anatomie pathologique	(pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch)m.conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) VOURC'H (G) BARBIER (P)
Bactériologie	(CHRISTOL (D) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	(BAULIEU Et.m.conf. BOURILLON (R) CARTIER (P) DREYFUS (J.Cl.) GONNARD (P) KRUH (J) JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	(BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Dermato-Syphiligraphie	(CIVATTE (J) DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	(LEDOUX-LEBARD (G) BESSIS (M)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G) COUJARD (R)pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M) RACADOT (J) BESANCON (F) CORNET (A)
Hydrologie	(BOYER (J)pr.s.ch. BLANCHER (G)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L) SAPIN-JALOUSTRE (H)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R) DUPONT (V)

MM.

Médecine légale	(DEROBERT (L)pr.s.ch. FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A) ALBAHARY (C) PERTUISET (B) GRANJON (A) HERVET (E) Le LORIER (G) LEVY (J) MORIN (P) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) THOYER-ROZAT (J) BREGIAT (P) DUBOIS (A) SARAUX (H) JUDET (R) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J) DEBAIN (J) PIALLOUX (P) GOLVAN (Y) LAPIERRE (J) BARCAT (J) BINET (J.P) CAUCHOIX (J) CERBONNET (G) CHATELIN (C.L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J) FLABEAU (F) GARBAY (M) GARNIER (H) (Cl.de)GAUDART-d'ALLA GERMAIN (A) LATASTE (J) LEVEQUE (B) LOYGUE (J) MERCADIER (M)
Médecine du travail	
Neuro-Chirurgie	
Obstétrique	
Ophtalmologie	
Orthopédie	
Oto-rhino-Laryngologie	
Parasitologie	
Pathologie chirurgicale	

MM.

Pathologie chirurgicale	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale	(CROSMIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHTER (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (E)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK (J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

MM.

Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(EUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
Physique médicale	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
	(GREMY (F.)m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo phtisiologie	(KRFIS (B)
	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A.)m.c.agr
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

Anatomie	DEBETRE (J)
----------------	-------------

MM.

Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P)
	{ AMELINE (A) pr.s.ch.
	{ VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M)
	{ RAMBERT (P)
	{ THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J)
	{ MAYER (M)
Clinique ophthalmologique	{ DESVIGNES (P)
	{ OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE (E) ET UNIVERSITAIRE (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.



A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur R. FAUVERT,
Professeur de Biologie Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

A qui nous vouons une
profonde reconnaissance
pour ses directives, et
pour la bienveillance
qu'il a manifestée à
notre égard.

A mon Maître,

Monsieur le Docteur J. BOY,

Chef du Service de Biologie au Centre
Hospitalier et Universitaire de Reims.

Que ce travail, qu'il a
bien voulu nous confier
et qui n'a pu être réa-
lisé que grâce à ses
conseils et à son soutien,
soit le témoignage de
notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur P. DESGREZ,

A Monsieur R. GOT,
Chef de Travaux,

Et

A tous leurs collaborateurs du groupe de
préparation au Certificat d'Etudes Spéciales
de Biochimie Médicale,

Pour leur compréhension et
leur aide dans la voie que
nous nous sommes tracée.

En témoignage de notre
gratitude.

A tous nos Maîtres de l'Ecole Nationale de
Médecine et du Centre Hospitalier et
Universitaire de Reims.

Au Docteur G. DROPSY,

Qui nous a toujours obligeamment
fait bénéficier de l'expérience
de ses propres travaux.

ETUDE DE L'AMMONIEMIE CHEZ L'ENFANT
DANS LES HEPATITES VIRALES
PAR LA METHODE AUTOMATIQUE DE DIALYSE

-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Il est incontestable que l'étude de l'ammoniémie est une question d'actualité, du fait que les techniques de dosage n'ont permis que depuis un temps relativement récent, d'obtenir des résultats constants et valables.

Il y a tout d'abord lieu de rappeler l'importance de l'ammoniac parmi les divers métabolismes :

L'ammoniac sanguin reconnaît deux origines : (33) (10)

- d'une part, une origine exogène, dans le tube digestif

. à partir des sucs digestifs : salive, suc gastrique, suc pancréatique, suc intestinal (33)

. et à partir de l'alimentation et plus particulièrement des substances protéiques, lors de leur dégradation par les bactéries intestinales (56-26)

Les preuves en sont fournies par les faits suivants :

- . l'ammoniémie est basse dans le jeûne
- . l'ammoniémie de la veine porte est plus élevée que celle des veines périphériques
- . l'ammoniémie consécutive à l'hépatectomie

est inférieure, en pathologie expérimentale, si on enlève également le tube digestif.

- A côté de cette origine exogène, existe une origine endogène par désamination dans les tissus, principalement par désamination rénale de la glutamine.

L'ammoniac sanguin est catabolisé ensuite dans deux cycles chimiques :

- d'une part, une molécule d'ammoniac se combine à une molécule d'acide céto-glutarique pour donner de l'acide glutamique lui-même capable de fixer une seconde molécule d'ammoniac pour se transformer en glutamine. La glutamine pourra ensuite servir de donneur d'ammoniac pour le cycle de l'urée et pour l'ammoniogénèse rénale.

- d'autre part, l'ammoniac se combine à l'ornithine pour donner de la citrulline qui, avec une seconde molécule d'ammoniac, se transforme en arginine ; quant à celle-ci, en présence d'arginase, elle donne de l'urée éliminée par le rein et de l'ornithine, qui va servir de nouveau.

Ainsi est réalisé le cycle de l'urée de Krebs-Henseleit.

En bref : l'ammoniac sanguin est formé principalement dans l'intestin ; le sang porte est débarrassé de la presque totalité de l'ammoniac qu'il contient après avoir traversé le foie (cycle de l'urée) ; l'ammoniac restant est capté par la plupart des tissus, en particulier par le cerveau et surtout les muscles (cycle de l'acide glutamique).

Quoi qu'il en soit, le métabolisme de l'am-

moniac au niveau du foie, résulte d'un mécanisme extrêmement efficace qui protège l'organisme contre la toxicité de l'important apport ammoniacal digestif. L'efficacité de ce mécanisme est démontrée par l'absence de variations significatives du taux de l'ammoniémie de la circulation générale chez le sujet normal, malgré des surcharges digestives importantes par sels ammoniacaux (jusqu'à 10 g de chlorure d'ammonium) (65).

De nombreux travaux ont été effectués, surtout depuis 1952, portant sur l'ammoniémie de l'adulte : (7)

- On a pu constater que le travail musculaire, la grossesse (9-63), les leucémies (27-31), l'asystolie (2-5), l'anorexie, l'agonie (50), entraînaient une augmentation de l'ammoniémie (10).

- Mais l'étude de l'ammoniémie a trouvé un terrain particulièrement riche dans les maladies du foie, du fait de la recrudescence de celles-ci, consécutivement à la reprise de l'alcoolisme après la guerre. On a ainsi pu constater l'hyperammoniémie des cirrhoses, des hépatites, des hémorragies digestives.

Ces hyperammoniémies semblent reconnaître plusieurs causes évidentes chez les cirrhotiques :

1 - Le shunt trans-hépatique : en effet, le sang traverse le foie sans se débarrasser d'ammoniac (62) ; il y a absence de contact efficace entre la cellule hépatique et le sang (61). Ce shunt résulte de modifications architecturales consécutives à la cirrhose et à la sclérose qu'elle entraîne, avec la

formation d'anomalies vasculaires à type d'anastomoses porto-sus-hépatiques superposables à des "fistules d'Erk" intra-hépatiques (14-41-45-53-67).

2 - Un shunt péri-hépatique objectivé par la circulation collatérale qui crée des anastomoses porto-caves directes, déviations absolues évitant le foie et soustrayant le sang à ses fonctions.

Toujours est-il que l'étude de l'ammoniémie va présenter un grand intérêt à plus d'un titre :

1 - Elle offrira d'abord un intérêt diagnostique et pronostique :

- le taux de l'ammoniémie sera le reflet de l'existence sinon de l'importance de la sclérose hépatique qu'a entraînée la cirrhose (61)

- dans les hépaties aiguës, l'ammoniémie révélera la proportion de parenchyme hépatique fonctionnel.

- l'étude de l'ammoniémie permettra une discrimination étiologique quant aux hémorragies digestives : l'ammoniémie artérielle est toujours augmentée chez le cirrhotique qui saigne dans son tube digestif ; absolument pas, si l'hémorragie digestive est survenue chez un sujet dont le foie est indemne (59).

2 - L'intérêt thérapeutique coule de source. D'autre part, il y a lieu de rappeler le renouveau d'intérêt qu'a rencontré l'étude de l'ammoniémie lorsqu'on s'est aperçu que

certaines thérapeutiques habituelles des affections hépatiques étaient ammoniogènes : WATSON fut le premier à attirer l'attention sur le coma qui peut succéder à l'administration intempestive de méthionine (46) ; l'emploi de certaines résines échangeuses d'ions retenant du sodium en libérant de l'ammonium dans le but de réduire une ascite, ont également entraîné un coma hépatique (46). En 1952, STAHL et coll. (62) ont montré que l'ingestion de sels ammoniacaux par des cirrhotiques entraîne dans le sang veineux sus-hépatique une hyperammoniémie supérieure à l'ammoniémie veineuse périphérique, ce qui témoignait de la non métabolisation de l'ammoniac d'origine digestive pendant la traversée du foie.

3 - Enfin l'étude de l'hyperammoniémie au cours des comas hépatiques a montré que, si, chez les cirrhotiques, la corrélation est très grossière, dans les hépatites aiguës virales, l'hyperammoniémie précède et accompagne presque toujours un coma hépatique dont l'évolution est généralement mortelle (22).

Tels sont les résultats de l'étude de l'ammoniémie chez l'adulte.

Mais que se passe-t-il chez l'enfant ? du fait même qu'il s'agisse d'un enfant, le domaine des cirrhoses sera inexistant et notre étude sera axée sur les hépatites virales : il s'agit d'un terrain neuf par le fait que les hépatites virales de l'enfant sont très fréquentes et rarement dramatiques quant à leur issue ; d'autre part, la relative importance du volume de sang nécessaire aux autres techniques antérieurement utilisées a pu intervenir dans la relative rareté de cette

exploration chez l'enfant.

Nous avons vu que les hépatites virales de l'adulte étaient très souvent suivies de coma et de mort si l'ammoniémie était élevée.

Notre travail va donc consister à vérifier ou infirmer ces données établies.

TECHNIQUE

-:-

Choix d'une technique

Compte tenu des très nombreuses difficultés rencontrées, il y a tout d'abord lieu d'énoncer sur quelle technique s'est appuyée cette étude ; le choix d'une technique est en effet un élément capital : depuis le début des études portant sur l'ammoniémie, il est en effet troublant de constater les extrêmes divergences des résultats avec les techniques : (4-12-36-19-18-37-47-66)

TRAEGER, CABUZDA, BELLOW, DAVIDSON (64)

200 à 1800 gammas par litre

SINGH, BARCLAY, COOKE (58)

10 gammas par litre

Mac DERMOTT (22) 400 à 700 gammas par litre

SELIGSON (22) 700 à 1900 gammas par litre

MANN, JESS, BOLLMAN

moins de 200 gammas pour 100 cc

CONWAY 150 $\pm$ 50 gammas par litre

Ceci résulte de l'extrême rigueur exigée par la réalisation de ce dosage quant aux conditions de prélèvement, de temps, de température, de réactifs. Le principal objectif des améliorations progressivement ap-

portées à la technique de ce dosage a été de combattre la formation spontanée d'ammoniac in vitro (33) ; c'est essentiellement PARNAS (49) qui attirera l'attention sur son importance et sa précocité ; CONWAY (16-17), entre autres, insista sur ce phénomène en rapport avec la décomposition de l'adénosine. Les précautions de plus en plus nombreuses apportées aux techniques (28-4-11-13-18-30-34-35-38-42-43-44-51-54-55-58), dans le but d'éviter cette ammoniogénèse spontanée, amenèrent l'isolement de quantités toujours plus faibles d'ammoniac dans le sang, si bien que certains auteurs conclurent à l'absence d'ammoniac préformé dans le sang normal (17-24-25-32), les petites quantités dosées étant attribuées à l'ammoniogénèse intervenant entre le prélèvement du sang et la mise en route du dosage.

POLONOVSKI dès 1934 considère que la présence d'ammoniac dans le sang est logique puisque sa formation est continue (52) mais une preuve irréfutable fut fournie par le fait que le taux de l'ammoniémie du sang de la veine porte est supérieur à celui du sang d'une veine périphérique, objectivant du même coup son origine exogène (48).

Mais quant à la question d'une ammoniémie de base, il semble qu'en pratique, peu importe qu'on mette en évidence ammoniac ou corps ammoniogènes, puisque c'est l'ensemble qui a un rôle en clinique, l'important étant de respecter toujours les mêmes conditions d'expériences, tout en réduisant au minimum les causes d'erreurs.

En bref, du fait de la grande diversité des résultats, il était indispensable de ne

comparer que des résultats fournis par une même technique. Il a donc été nécessaire de rechercher une technique répondant à la rigueur scientifique, parfaitement reproductible et donnant des résultats constants, quel que soit le manipulateur.

L'autoanalyseur Technicon : (57)

C'est une des raisons pour lesquelles nous avons choisi d'utiliser l'"autoanalyseur Technicon", dont nous allons maintenant exposer brièvement le fonctionnement ; il s'agit d'un appareil qui présente l'intérêt de réduire au minimum les causes d'erreurs liées au manipulateur ; il permet d'ailleurs des mélanges de réactifs selon un mode rationnel irréalisable manuellement ; en effet :

- L'élément particulièrement ingénieux et révolutionnaire de l'appareil consiste en un ensemble de tubes en polyvinyl chacun d'entre eux étant relié à son flacon réactif approprié, tubes dans lesquels une pompe "proportionnante" pulse simultanément les dits réactifs, selon un débit directement proportionnel au calibre respectif de chaque tube.

Par ailleurs, les réactifs progressent dans leurs tubulures, fractionnés par des bulles d'air dont l'un des rôles principaux sera d'éviter les contaminations par diffusion ; par voie de conséquence, elles faciliteront le nettoyage des tubulures ; le volume de chaque bulle d'air étant lui aussi directement proportionnel au diamètre de chaque tubulure, on conçoit donc aisément que ce système ingénieux aboutira à la mise en

contact permanente des réactifs entre eux, selon des proportions définies par les diamètres respectifs des tubulures.

. A ce dispositif de mesure automatique permanente font suite des appareils permettant les réalisations de réactions de chimie banale, tels des bains-marie, des dialyseurs, des bobines de mélanges, le tout aboutissant, en fin de chaîne, à

- un appareil de mesure physique quelconque, le plus souvent un colorimètre, qui traduira les variations instantanées du flux final en une courbe s'inscrivant sur un tambour.

- Dans le cas de l'étude de l'ammoniémie, il s'agit effectivement d'une lecture colorimétrique; donc à une longueur d'onde définie, les variations d'intensité de coloration sont enregistrées, donnant une courbe constituée d'une série de pics et de creux, du type courbe d'"électrophorèse" chaque pic correspondant à la coloration la plus intense de chacun des échantillons pompés successivement dans des conditions de temps et de volume rigoureusement identiques (figure n°1)

La technique de dosage choisie

est celle décrite par GIRARD (21), ASSOUS, et CANAL (29), utilisant la coloration donnée par les ions ammonium avec le réactif de Berthelot (8), sensibilisée par le nitroprussiate de sodium (LUROCLUNSKY et ZALTA) (39).

Un certain nombre de précautions indispensables et capitales doivent être prises à tous les temps de l'analyse, du fait de l'ammoniogénèse spontanée qui se produit,

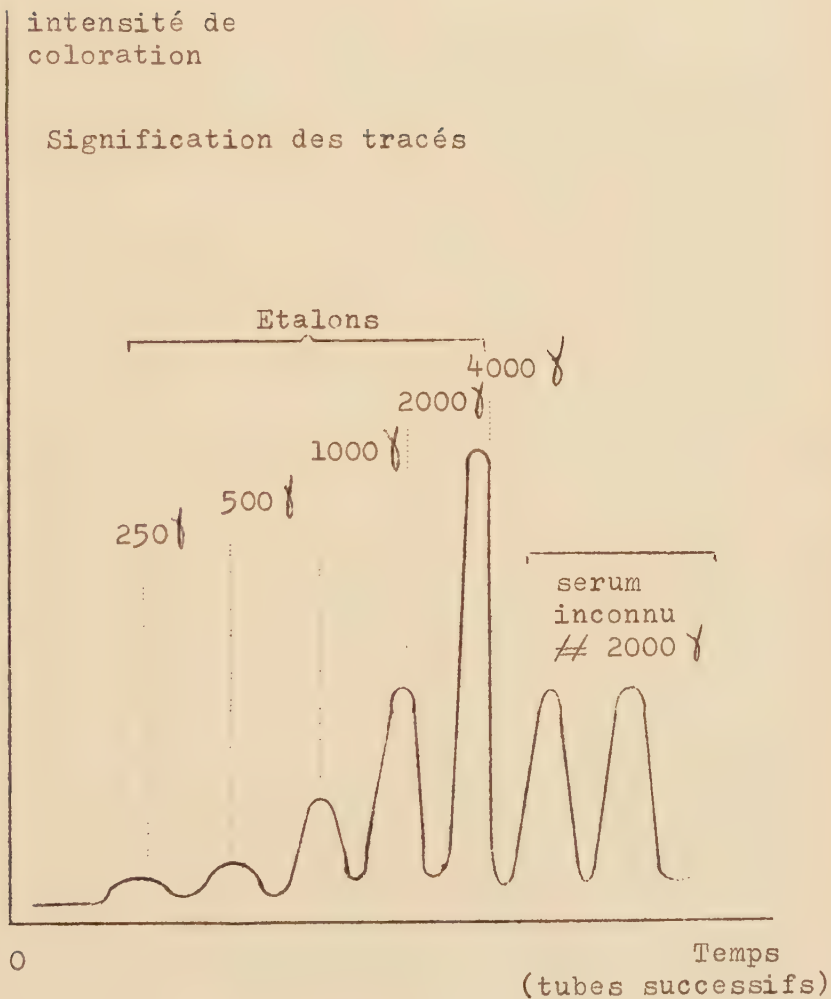


Figure n° 1

Type de tracé donné par l'autoanalyseur
Technicon

comme nous le verrons, dans de larges proportions, in vitro :

- Le prélèvement fut effectué par ponction veineuse rapide, et sur héparine.
- Le prélèvement est immédiatement réfrigéré à $+4^{\circ}$, l'augmentation du taux de l'ammoniac étant extrêmement rapide si le prélèvement est conservé, même un temps très court, à la température ambiante.

Le plasma est ensuite séparé et conservé à $+4^{\circ}$ (21) jusqu'au moment du dosage, les tubes de plasma étant sortis du réfrigérateur le plus tard possible et placés dans des alvéoles correspondantes de l'appareil très peu de temps avant leur passage.

- Les réactifs doivent être rigoureusement exempts d'ions ammonium.
- Si l'appareil est utilisé pour d'autres techniques, un rinçage prolongé à l'eau fraîchement distillée, puis un passage d'environ 8 à 10 min des réactifs avant l'introduction des échantillons sont nécessaires.
- La contamination aérienne, dont la valeur peut atteindre parfois des taux voisins des taux sanguins est évitée par le filtrage de l'air à travers de l'acide sulfurique au 1/5, cet air étant ensuite pulsé au niveau du tube d'aspiration des échantillons (21).

Un certain nombre d'avantages est présenté par cette technique sur les autres techniques connues :

- L'utilisation de la dialyse comme moyen

préalable de séparation des ions ammonium du sérum en vue de leur dosage présente l'intérêt de la spécificité déjà soulignée par DREUX, GIRARD et ASSOUS (3), leur méthode ayant été reprise par J. BOY et G. DROPSY (21).

- Le temps très court de dialyse (1min. environ) représente le grand intérêt de la méthode ; ce n'est que pendant cette courte période, que le plasma est en contact très indirect, puisqu'à travers une membrane, avec les réactifs, ce qui élimine au maximum l'interférence des composés ammoniogènes.

- La quantité de plasma nécessaire est minime, ce qui présente un énorme intérêt en pédiatrie : 0,8 ml.

- La dialyse est faite directement contre le phénol sodique qui accélère et facilite la dialyse des ions ammonium ; celle-ci est pratiquement totale et n'est pas améliorée par un temps plus long.

- Les conditions techniques du dosage, précisées par FLEURY et EBERHARD, sont respectées en mélangeant presque simultanément hypochlorite et nitroprussiate (23).

- Enfin, il y a lieu de souligner le fait suivant : le Technicon nous livre une courbe essentiellement simple mais qui n'est pas pour autant dépourvue de sensibilité ; en effet, la courbe sera altérée par la moindre contamination, qui serait d'ailleurs totalement passée inaperçue au cours de l'exécution de la méthode de CONWAY.

- Telle quelle, cette technique nous a donné des résultats suffisants qui ont tou-

jours été concordants avec la clinique, mais dans peu de temps, nous pensons néanmoins utiliser des membranes de dialyse plus perméables qui permettront une précision de la méthode encore plus grande.

Les résultats normaux obtenus par cette méthode quant à l'ammoniémie chez l'adulte, sont de 200 ± 50 gammas par litre. Ces taux sont voisins de ceux proposés par FAUVERT et coll. (22) utilisant, dans d'excellentes conditions techniques, une méthode de micro-diffusion selon CONWAY.

De prime abord, il semblait donc que cette méthode donnait entière satisfaction, mais il restait à effectuer un certain nombre d'expériences dites "de sécurité", visant à en éprouver la rigueur scientifique, et ce, par référence à la technique éprouvée de diffusion selon CONWAY.

- Tout d'abord, nous avons dû tester la goutte d'héparine utilisée lors du prélèvement, et qui s'est révélée un apport non négligeable d'ions ammonium puisqu'elle se traduit par un taux de 50 à 250 gammas par litre. Dans la pratique, l'erreur est annulée par un témoin qui teste l'héparine utilisée chaque fois qu'un nouveau flacon de cet anticoagulant est mis en service. De toutes façons, cette cause d'erreur intervenait déjà pour les autres techniques de dosage de l'ammoniémie et ici, l'exécution d'un témoin héparine corrige la perturbation qu'elle apporte. De plus, nous sommes loin des causes d'erreur amenées jadis par la trituration d'un caillot non rétracté obtenu par la mise en glacière d'un sang qui venait d'être prélevé, trituration entraînant un échauffement et par suite une ammoniogénèse.

- DELORME, DARNIS et FAUVERT ont fait une étude approfondie de l'ammoniémie en fonction de la température à laquelle le sang est conservé (19) ; la même étude effectuée en utilisant la méthode automatique par dialyse nous a donné les mêmes résultats, à savoir qu'un sang maintenu à 37° voit son ammoniémie augmenter jusqu'à un maximum vers 5 min., auquel fait suite un plateau jusqu'à la 10e minute puis on assiste à une reprise de l'ammoniogénèse pour aboutir à des taux 10 ou 15 fois supérieurs, au bout de 24 heures.

- Par ailleurs, l'étude d'un sang très vieilli maintenu à 4° nous a objectivé sa parfaite constance.

- Un essai a également été pratiqué de l'utilisation d'un autre anticoagulant, dans le but d'éviter l'ammoniogénèse à partir de l'héparine ; mais le fluorure, par exemple, n'inhibe pas la réaction enzymatique de l'ammoniogénèse.

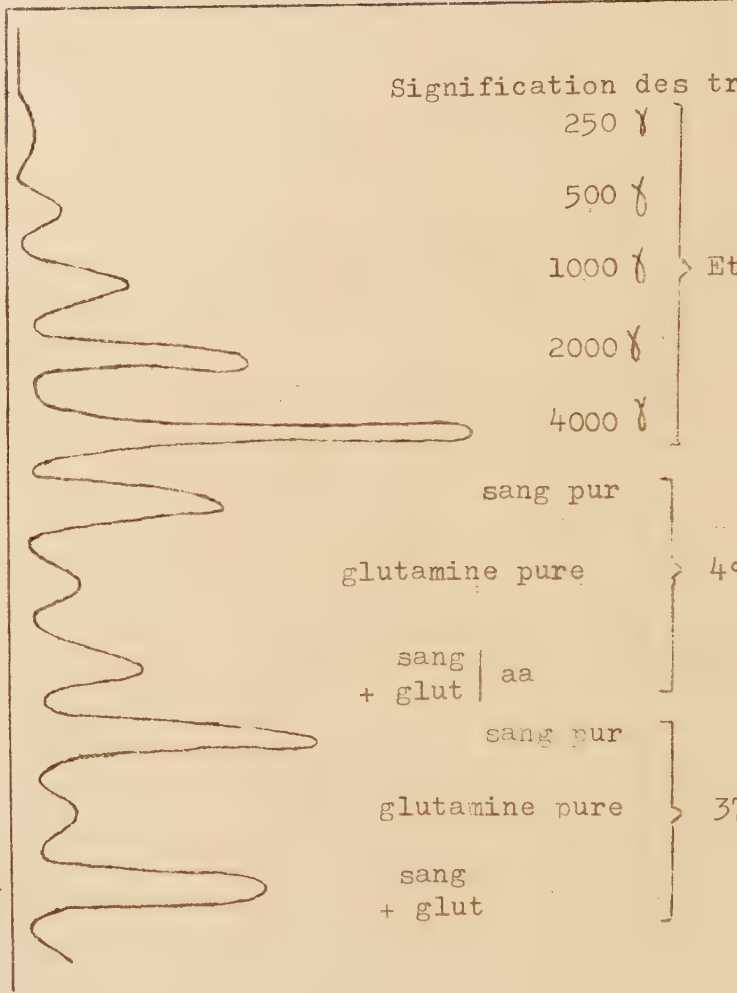
- Enfin, nous avons, dans le but d'obtenir différentes courbes comparatives, soumis à l'autoanalyseur tout d'abord les tubes étalons habituels correspondant à
250 , 500 , 1000 , 2000 , 4000 gammas
1 tube de plasma pur conservé à 4°
1 tube de glutamine pure conserve à 4°
1 tube de plasma - glutamine en quantités égales à 4° et les trois tubes correspondants maintenus à 37° environ 1/2 heure.

Nous avons obtenu les tracés suivants :
(figure n°2).

D'où nous avons conclu, que, si la glutamine nous donne dans les conditions présentes

Intensité
de coloration

0



Signification des tracés

250

500

1000

2000

4000

Etalons

sang pur

glutamine pure

4°

sang
+ glut | aa

sang pur

glutamine pure

37°

sang
+ glut

temps

Figure n° 2

(tubes successifs)

Tracé donné par l'autoranalyseur Technicon

à 4° un clocher équivalent à 500 gammas, à 37° le résultat est le même ; et, en considérant les tubes contenant en parties égales plasma et glutamine, le tracé ne traduit que la moyenne des deux composants : il n'y a pas d'hydrolyse de la glutamine.

Après avoir ainsi évoqué l'importance de l'ammoniac dans les métabolismes, et après avoir énoncé toutes les raisons et justifications de notre choix technique, nous allons maintenant envisager les modalités de notre étude ; nous avons vu qu'en pédiatrie, d'une part les hépatites virales sont relativement fréquentes, et d'autre part, nous sommes privés des intoxications et lésions hépatiques diverses qui ne peuvent être l'apanage que de l'adulte.

C'est donc ici que nous allons envisager l'étude proprement dite de l'ammoniémie en pédiatrie.

ELEMENTS COMPARATIFS BIOLOGIQUES

-:-

La fiche "hépatite"

La première réaction du clinicien en présence d'un enfant suspect de subictère, est l'examen des urines à la recherche de pigments biliaires et, en général, de sels biliaires dans les urines ; ceux-ci ont en effet, lorsque la clinique est par ailleurs trop discrète, une grosse valeur d'orientation vers les autres examens biologiques. Lorsque la clinique est évidente, point n'est besoin d'attendre les résultats des examens d'urines pour déclencher la série des autres investigations qui seront :

les transaminases sériques
la bilirubinémie sanguine
et l'ammoniémie

dont l'ensemble réalisera la fiche "hépatite", dont nous avons l'intention de confronter les résultats, dans le but de tirer un enseignement pratique quant à l'ammoniémie.

Nous savons qu'il existe dans le sérum deux sortes de transaminases :

la sérum-glutamique-oxalacetique transaminase ou
SGOT
et la sérum-glutamique-pyruvique transaminase ou
SGPT

Le dosage de l'activité transaminasique repose sur le principe suivant (22) : chacune des deux transaminases mise en présence de son substrat correspondant aboutit, dans des conditions déterminées, à des quantités de produits proportionnelles à l'activité enzymatique.

Dans le cas présent, nous avons utilisé la méthode colorimétrique basée sur la formation des 2-4 dinitrophénylhydrazones des acides cétoniques. Nous retiendrons que cette technique donne pour résultats normaux :

SGOT : 40 Unités Frankel avec des extrêmes
de 10 à 80

SGPT : 25 Unités avec des extrêmes de
5 à 75

Les lésions cellulaires de l'hépatite virale entraînent, par cytolypse, une élévation de l'activité transaminasique sérique globale, précédant l'ictère, existant même en l'absence de celui-ci, décroissant ensuite progressivement.

Chez l'adulte, une élévation des deux transaminases à plus de 400 Unités est la signature d'une hépatite aiguë : nous verrons qu'elle a la même signification en pédiatrie.

L'étude de la bilirubine est également riche d'enseignement. Les chiffres donnés résultent de l'application de la technique de WATSON modifiant la technique de MALLOY-EVELYN : il s'agit d'une diazo-réaction en milieu hydrique pour la bilirubine directe, lue au bout d'une minute, selon la méthode de WATSON. Pour la bilirubine totale, la diazo-réaction se fait en milieu méthanol, lue au bout de 15 minutes.

Les résultats considérés comme normaux sont de 8 mg pour la bilirubine totale, de 1 à 2 mg pour la bilirubine directe, la bilirubine indirecte étant obtenue par différence.

Ainsi, nous allons pouvoir suivre l'évolution biologique des hépatites aiguës considérées, par le renouvellement échelonné au cours de l'affection, des examens sériques :

transaminases
bilirubine
ammoniémie

Dans l'avenir, il serait peut-être possible d'adjoindre à cette fiche, l'étude de l'urée sanguine qui, selon toute vraisemblance, devrait, à l'encontre d'une ammoniémie élevée, se présenter à un taux anormalement bas. Les quelques examens dont nous avons disposé nous ont effectivement révélé des urémies basses (0,15 au Technicon) mais leur nombre insuffisant nous interdit d'en faire état.

QUELQUES OBSERVATIONS

D'HEPATITES VIRALES

--

avec leur "fiche" correspondante

Notre étude a porté sur 120 résultats d'ammoniémies mesurées par la méthode automatique de dialyse, chacun de ces résultats étant presque toujours accompagné des transaminases sériques et de la bilirubinémie directe, indirecte et totale.

Ces 120 résultats concernaient 44 enfants admis à l'hôpital pour hépatite suspectée ou quasi certaine, ultérieurement confirmée ou infirmée.

Nous allons maintenant observer plus en détail quelques-uns de ces cas :

Cas H.M. : H.M., âgé de 5 ans, est hospitalisé le 14-1-61 pour appendicite avec rhinopharyngite concomitante ; trois jours après l'intervention, on voit apparaître un ictère.

Le 17-1 on note : ictère net
gros foie débordant de deux travers
de doigt
pas de grosse rate
pas d'anorexie
selles décolorées
température à 38°

Le bilan hépatique est positif :

Le 17-1	ammoniémie	1250 gammas
	SGOT	2150 unités
	SGPT	2600 unités

(Accessoirement l'enfant est mis à pénicilline-streptomycine post-opératoires)

Le 20-1 nouveau bilan hépatique :

	ammoniémie	420 gammas
	SGOT	430 unités Frankel
	SGPT	950 unités

A partir du 27, un traitement au cortancyl est institué à la dose de 10 mg quotidiens, qui aboutit le 10-2 à un bilan à peine plus élevé que la normale puisque nous notons :

	ammoniémie	490 gammas
	SGOT	150 unités
	SGPT	120 unités
	bilirubine	: totale 8 mg
		directe 4 mg
		indirecte 4 mg

En résumé, cette observation nous montre d'ores et déjà le parallélisme de l'évolution des transaminases et de l'ammoniémie, celle-ci demeurant néanmoins encore un peu élevée alors que les transaminases sont déjà plus proches de la normale.

Cas D.C. : L'enfant, âgé de 12 ans, est adressé dans le service le 15-11-61 ; vers le 6 novembre, alors que l'enfant se portait bien, apparaissent, aussitôt après les repas, des douleurs de la région épigastrique, suivies de vomissements qui semblent soulager le malade ; parallèlement existe une anorexie.

L'examen clinique est alors strictement négatif ; néanmoins, comme on se trouve, à ce moment, en période d'épidémie d'hépatites, le diagnostic d'hépatite anictérique est invoqué et des examens complémentaires sont demandés à la suite desquels on considère que l'enfant présente une hépatite anictérique (17-11) ; un traitement lui est conseillé : régime peu riche en graisses et comprenant des protides matin et soir, et 1 mg/kg de cortancyl ; il avait été également fait à cette époque, devant les vomissements, un fond d'oeil qui était neurologiquement normal ; mais on avait toutefois constaté une discrète hyperhémie papillaire. L'enfant quitte le service le 18-11-61 et le repos lui est conseillé, la corticothérapie étant poursuivie jusqu'au 20 décembre ; durant cette période on note les résultats ci-dessous :

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
17-11	950	70	140	15	8	7
9-12	250	350	550	5	3	2
21-12	1000	116	151			
28-12	900	140	144			
11-1	300	95	124			
25-1	300	75	110			
8-2	400	120	130			

A noter qu'entre le 9 et le 21-12 l'enfant n'avait pas scrupuleusement observé les consignes de repos qui lui avaient été données, ceci s'objectivant par une accentuation des signes biologiques.

Le 12-2-62, l'enfant revient dans le service parce qu'il a présenté à nouveau des vomissements ; mais le bilan hépatique est alors strictement normal ; un fond d'oeil

montre une papille très vascularisée des deux côtés faisant conclure à une légère hypertension intracranienne ; un électro-encéphalogramme du 14-2 le confirme (1) sans qu'aucune localisation puisse être précisée ; l'examen neurologique est cependant strictement négatif. La recherche d'une tumeur crânienne est demeurée strictement négative et le 13-3, tout était rentré dans l'ordre, sans que soit élucidée la relation éventuelle entre cette hépatite anictérique et ce syndrome de pseudo-tumeur cérébrale.

En résumé cette observation nous a néanmoins montré ce que nous retrouverons dans toutes les observations, le retard dans le temps de l'augmentation de l'ammoniémie par rapport à l'augmentation du taux des transaminases.

(1) Electroencéphalogramme du 14-2-62 :

"Enregistrement caractérise par un tracé de base d'un type encore assez jeune, dysrythmique, avec un mélange d'alpha et de theta.

Périodiquement, et assez fréquemment, apparaissent des orages paroxystiques de grandes ondes et de pointes-ondes à voltage élevé, absolument diffus sur l'ensemble des dérivations.

En aucun passage il n'est possible de déceler une localisation lésionnelle de ce côté, qui est profondément altéré.

Cas B.S. : L'enfant, âgée de trois ans, est hospitalisée le 2 novembre 61 pour ictère catarrhal.

A son entrée, les examens paracliniques évoquaient une hépatite, le foie débordait le rebord costal d'un bon travers de doigt et était sensible.

L'enfant a été mise à un traitement au cortancyl à la dose de 15 mg pendant 10 jours puis, décroissance progressive et arrêt du traitement le 20 novembre sur la vue d'un taux tout à fait normal des transaminases. L'enfant est sortie, tous les signes cliniques ayant disparu, mais le taux de son ammoniémie demeurait anormalement élevé, puisqu'il atteignait 1135 gammas : mais cette enfant présentait des phénomènes de putréfaction intestinale susceptibles d'expliquer une ammoniémie élevée en phase de guérison apparente.

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
3-11	500	200	540	63	50	13
9-11	750	48	106	23	11	12
16-11	1055	39	44	17	5	12
23-11	1135	22	18	5	3	2
15-12		22	9			

Cas L.P. : L'enfant, âgé de 5 ans, entre dans le service pour hépatite avec ictère et, à l'examen clinique, un foie un peu gros mais non douloureux, sans grosse rate ; les premiers résultats biologiques montrent une augmentation globale des chiffres, aussi l'enfant est-il traité par le cortancyl à la dose de 20 mg pendant 10 jours puis à doses

décroissantes pendant 8 jours.

Sous l'influence du traitement, les signes cliniques ont disparu ; le foie est revenu à la normale, et, à sa sortie le 16-11 les tests paracliniques étaient normaux.

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
26-10	1180	600	1300	60	45	15
3-11	1300	80	130	15	7	8
9-11	850	36	54	11	4	7
16-11	375	33	39	8	3	5

En bref, nous constatons encore le décalage de l'augmentation du taux de l'ammoniémie par rapport aux transaminases.

Cas R.A. : âgée de 10 ans, entre dans le service le 12-7-61 à la suite d'une période d'anorexie et de nausées avec amaigrissement.

Le 9-7 étaient apparues des urines foncées, avec des douleurs lombaires, une température à 39°, et le 12, l'enfant présente un subictère conjonctival, sans gros foie.

Le 13-7 l'examen des urines révèle une hépatite, confirmée le même jour par les examens sanguins.

Un traitement au cortancyl est institué qui amène la guérison dans le plus bref délai.

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
13-7	270	470	495	42	30	12
24-7	430	16	28	18	5	13
31-7	503	20	14	6	3	3
8-8	450	16	10	8	5	3

Dans cette observation, l'ammoniémie n'est pas très élevée, l'hépatite est bénigne, le foie n'est pas gros d'ailleurs.

Cas P.J.L. : l'enfant âgé de 7 ans entre le 25-5 pour vomissements ; le 27 il présente des selles décolorées, des urines foncées et un gros foie douloureux.

Il est mis au cortancyl et sur la foi des examens biologiques du 6-6 et d'une disparition des signes cliniques, il quitte l'hôpital le 10-6 ; mais il revient le 18-7 car les mêmes signes cliniques ont reparu, accompagnés des signes biologiques contrôlés le 10-6.

Un traitement plus intensif et plus prolongé au cortancyl est institué suivi cette fois de guérison.

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
29-5	500	130	400	100	71	29
6-6	250	60	75	60	12	48
10-7	340	440	325	98	80	18
18-7	430	153	185	37	13	14
27-7	550	94	280	32	15	17
4-8	520	16	23	11	4	7

On constate donc encore ici que l'augmentation de l'ammoniémie est consécutive à celle des transaminases ; d'autre part l'action de la thérapeutique est ici particulièrement évidente.

Cas L.S. : âgée de 5 ans, l'enfant entre pour syndrome ictérique ayant débuté le 5-6-61 par selles décolorées, urines foncées, température à 38°, ictère s'intensifiant progressivement ; l'enfant est alors traitée en clientèle privée par les facteurs lipotropes ; mais le 20-6 elle entre avec un gros foie, un ictère franc, prurigineux ; on notait alors les résultats successifs suivants :

	Ammoniémie	SGOT	SGPT	Bilirubine		
				T	D	I
2-6	300	296	570	268	108	160
4-7	820	58	55	30	14	16
13-7	280	40	45	17	8	9
20-7	550	26	34			
25-7	650	94	95	15	5	10
1-8	610	18	24	6	3	3
18-8	250	23	17	7	4	3

L'ammoniémie est remontée lors d'une petite rechute de l'hépatite traduite par une augmentation du foie dont le volume avait rétrocedé après la première atteinte.

Tels sont quelques exemples des observations cliniques et biologiques réalisées. Parmi celles-ci, nous nous bornerons à préciser que, pour

13 d'entre elles, nous nous trouvions en présence d'une clinique particulièrement sévère jointe à une fiche "hépatite" où tous les éléments étaient très augmentés et significatifs.

pour 11 autres, la clinique était encore nette avec une fiche biologique significative mais moins perturbée bien qu'en totalité hors de la normale.

pour 9 autres, la raison de l'hospitalisation était autre qu'une suspicion d'hépatite, mais une fiche de sécurité révélait une dissociation dans les résultats, seule l'ammoniémie étant élevée, avec des urines perturbées.

Enfin les 11 restant, soupçonnés à tort d'hépatite, sans signes vrais d'ictère et aucun signe biologique, nous servent de témoin de l'ammoniémie en dehors de l'hépatite.

Nous sommes donc amenés ainsi à objectiver tous ces faits par des traductions graphiques plus parlantes :

1/ nous envisagerons tout d'abord la répartition de l'ammoniémie en fonction de l'intensité des signes cliniques, comme nous venons de l'évoquer ci-dessus : il y a peut-être lieu de souligner que notre diagramme (figure n°3) semble donc venir appuyer l'opinion déjà émise et affirmant que (22), chez l'adulte lors d'une hépatite virale, le taux de l'ammoniémie reflète, sans peut-être la traduire vraiment, la gravité de l'affection.

Il semble donc qu'il en soit de même chez l'enfant.

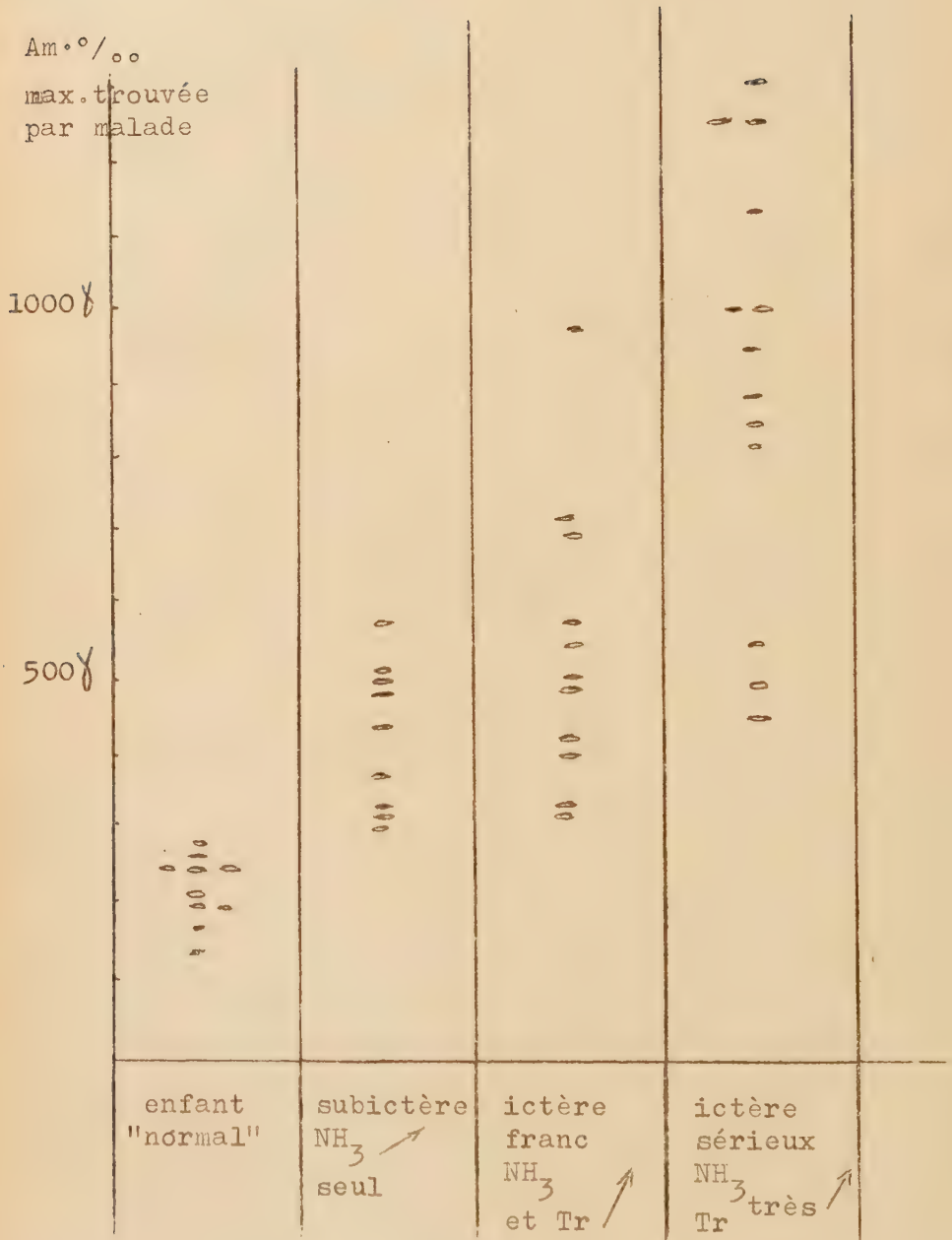
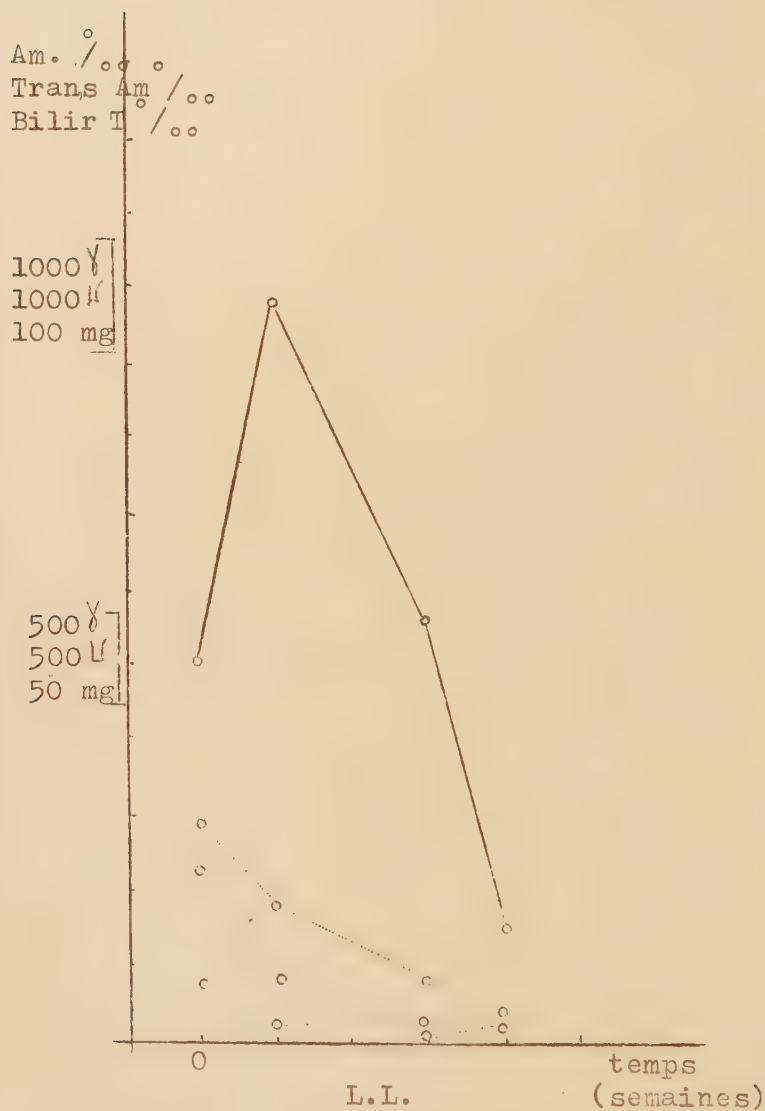


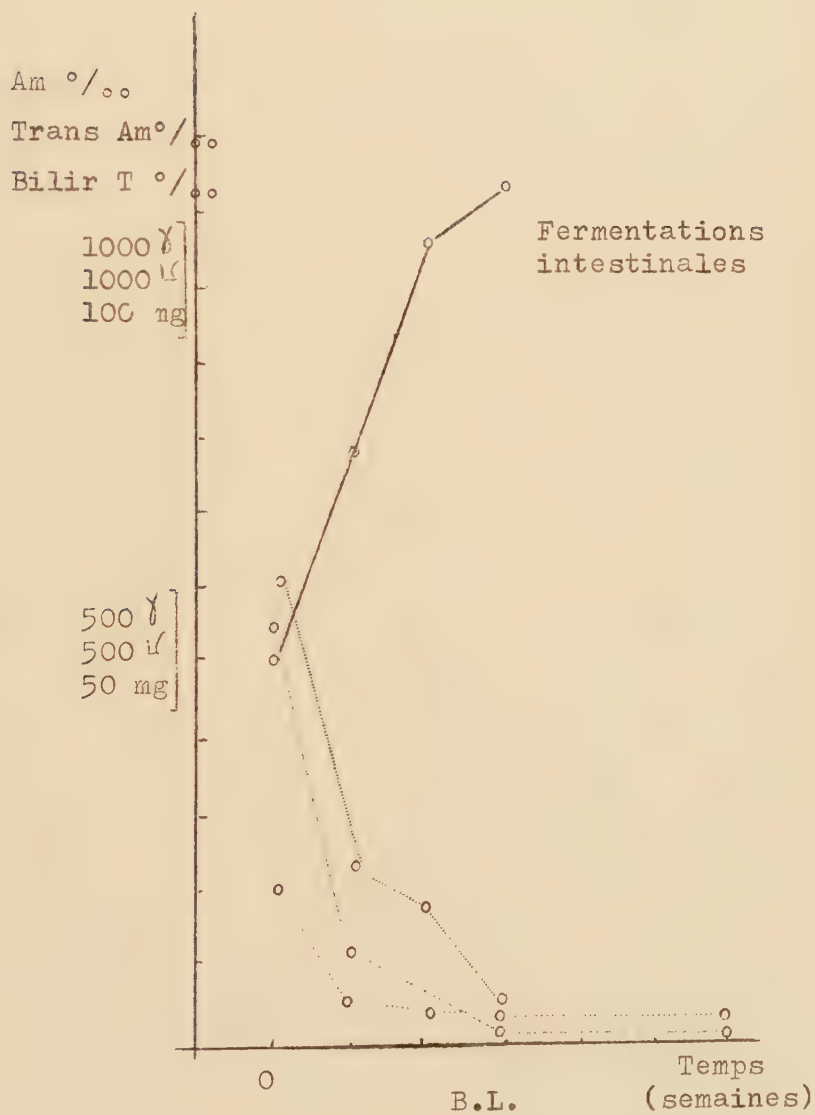
Figure n° 3

2/ nous envisagerons ensuite pour
plusieurs malades les diagrammes
évolutifs conjoints de
l'ammoniémie
les transaminasémies
la bilirubinémie totale.

-:-

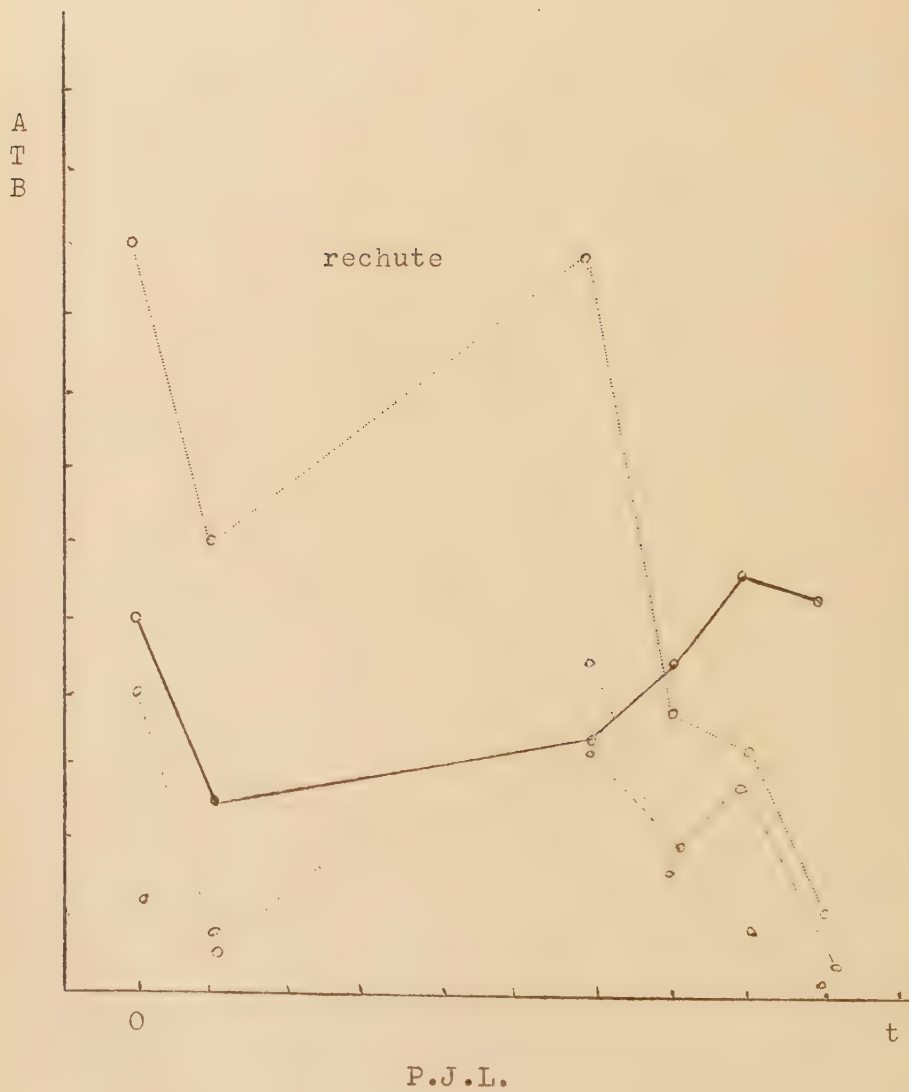
Tracés évolutifs des courbes
de l'ammoniémie 
des transaminases SGOT 
SGPT 
et
de la bilirubinémie totale 
au cours de 10 hépatites virales de
l'enfant.





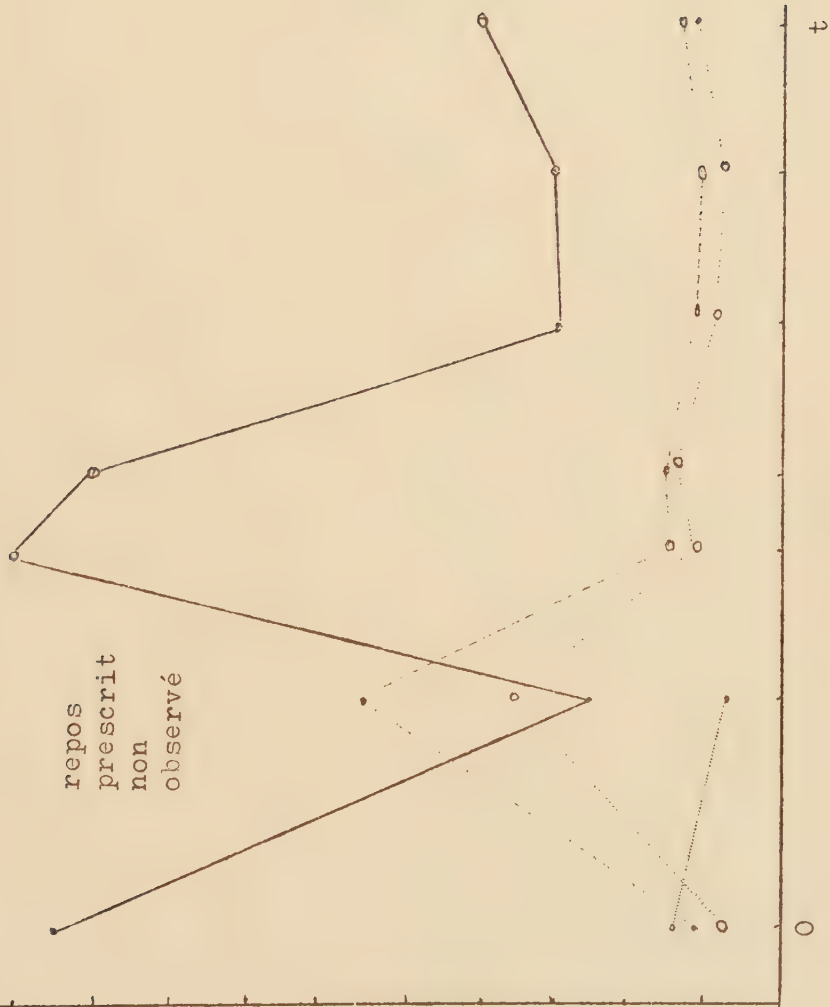




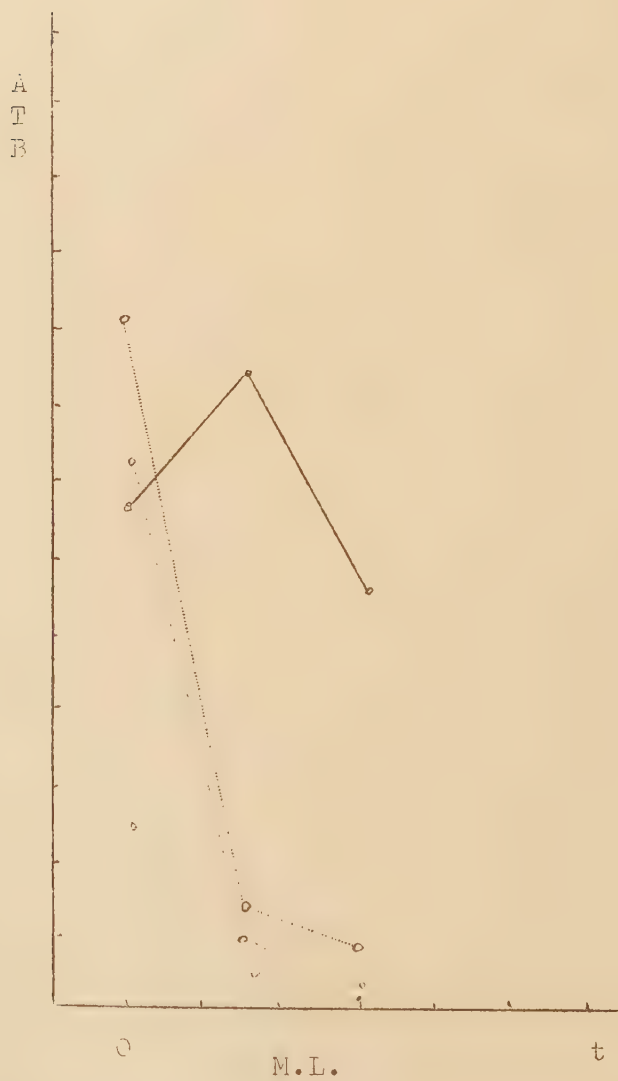


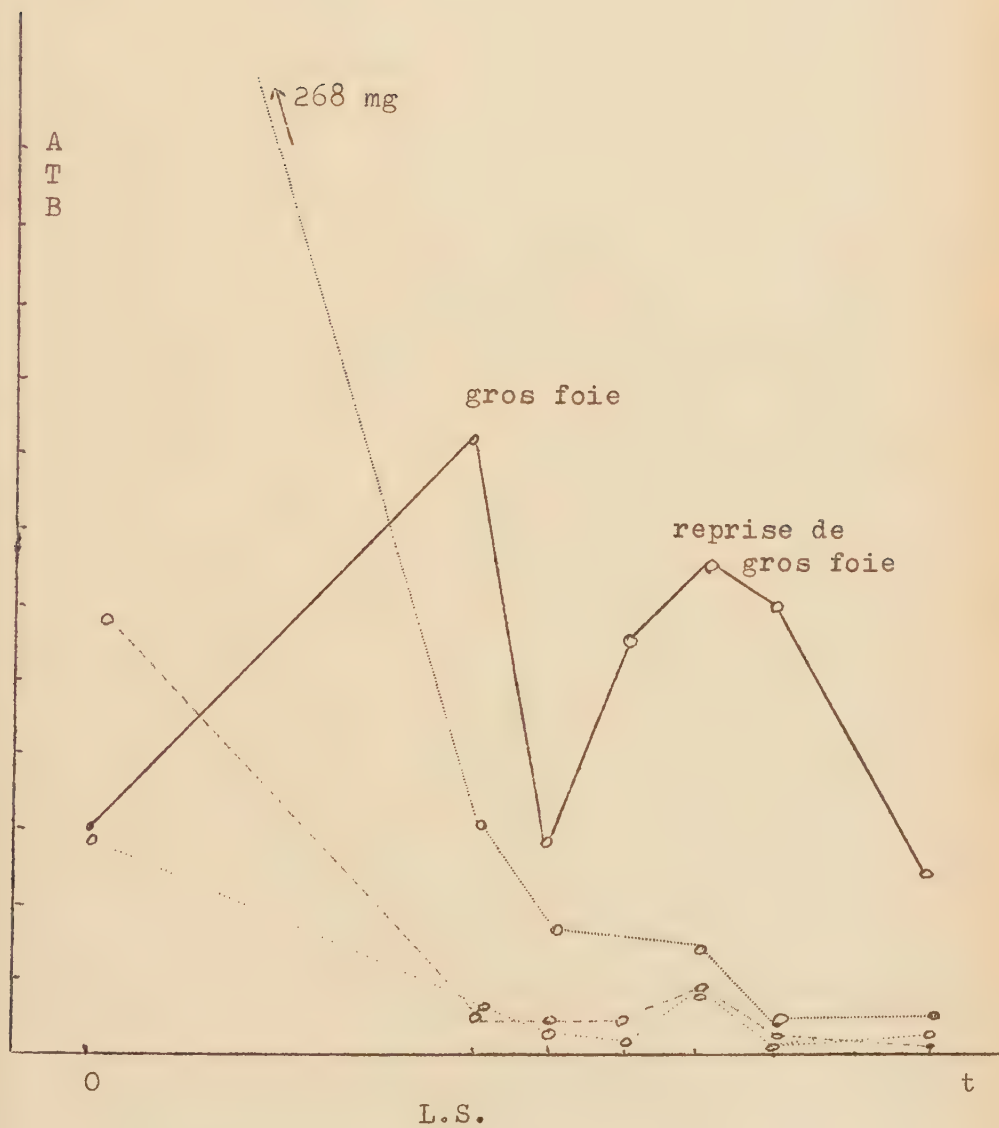
A
T
B

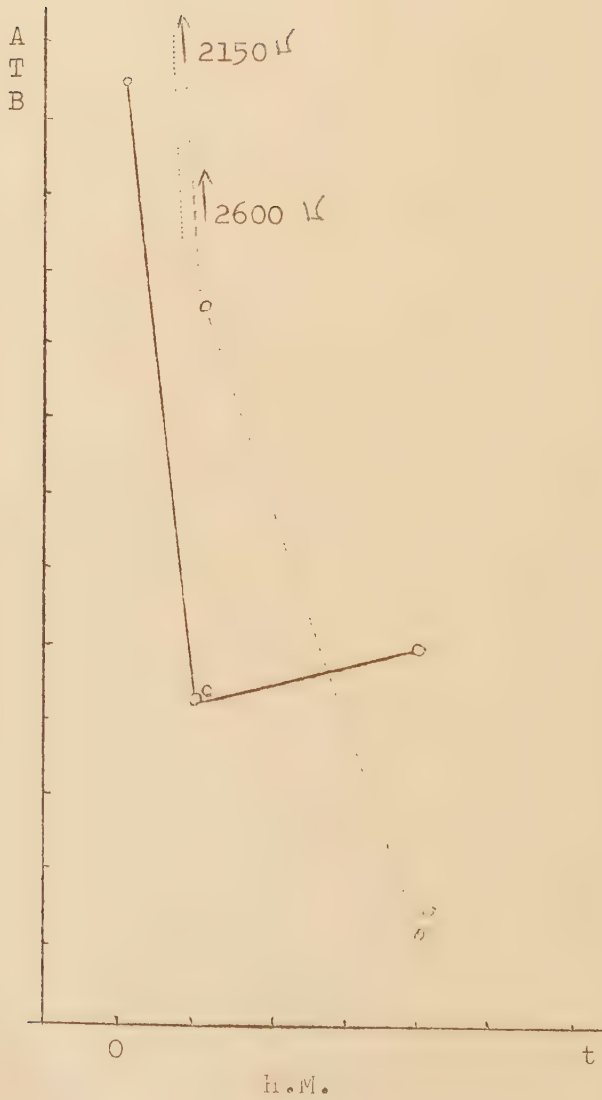
repos
prescrit
non
observé



D.C.









ESSAIS DE DEDUCTIONS

-:-

Un certain nombre de déductions vont alors s'imposer :

I/ Tout d'abord des constatations proprement biologiques :

- avant tout, dans une large proportion, toute la fiche "hépatite" est significative, chaque examen étant tôt ou tard affecté par la lésion hépatique.
- si l'ammoniémie est très élevée, les transaminases et la bilirubine le sont également.
- si l'ammoniémie est élevée, elle suit la courbe évolutive globale.
- nous remarquons que l'ammoniémie n'est élevée que secondairement aux transaminases; aussi les quelques cas où l'ammoniémie semble seule perturbée peuvent-ils recevoir une explication dans le fait que, peut-être, le premier examen a-t-il été fait déjà trop tard, la courbe des transaminases ayant déjà amorcé sa parabole descendante.
- de plus, comme il y a un décalage entre enzymes et ammoniac, dans certains ictères où le biologiste n'arrive qu'après la période d'accroissement maximum des enzymes, l'ammoniémie prolonge de quelques jours le tableau biologique confirmé par le subictère et par

les sels biliaires dans les urines. Donc l'ammoniémie peut être introduite comme un test d'exploration de l'hépatite virale.

2/ Du point de vue clinique :

- l'enfant présente des chiffres énormes d'ammoniémie, supérieurs parfois à ceux présentés par l'adulte, et ce, sans coma, mais seulement avec un état de torpeur ; or, l'adulte vers 800 ou 1000 gammas est souvent (20) dans le coma et le pronostic est désespéré au delà.
- il y a lieu néanmoins de souligner qu'à des chiffres élevés correspond une clinique intense avec ralentissement psychique.
- l'ammoniémie et les transaminasémies sont d'excellents guides de la conduite de la thérapeutique au cortancyl, de la durée du repos au lit.
- quand l'ammoniémie diminue, nous sommes en cours d'évolution favorable ; mais il ne faut pas perdre de vue que, contrairement à ce qui se passe chez l'adulte qui présente une hépatite aiguë, une ammoniémie très élevée ne fait pas présager une évolution fatale : aucun de nos 44 malades n'a évolué vers la mort (60-40-1).

ESSAIS D'INTERPRETATION

-:-

Voici maintenant le temps d'essayer d'interpréter le mécanisme de l'hyperammoniémie et de son retentissement.

1/ On peut tout d'abord faire un rappel des habituelles explications des hyperammoniémies de l'adulte, à savoir :

- l'explication mécanique qu'on invoque chez les cirrhotiques sous forme du shunt porto-cave

- et le shunt trans-hépatique créé par l'atteinte hépatique.

2/ mais dans les hépatites au stade aigu

- le tableau semble débiter par des phénomènes enzymatiques observés par les transaminases : la cytolysse

- le shunt ne serait qu'au second plan ; mais on peut néanmoins évoquer l'obstacle mécanique créé par le gros foie douloureux inflammatoire ; dans nos observations, la coïncidence gros foie-ammoniémie augmentée est fréquente ; dans l'une d'entre elles, l'ammoniémie a diminué en même temps que le volume du foie et ensuite repris avec lui, lors d'une rechute.

- il est possible aussi que dans les ic-

tères, l'augmentation de l'ammoniémie puisse être attribuée à l'accroissement de formation de l'ammoniac intestinal, celui-ci se formant plus facilement dans un intestin où les qualités de normale antiseptie de la bile ne se manifestent plus.

L'une de nos observations serait en faveur de cette hypothèse dans laquelle, bien que le processus inflammatoire soit guéri, l'hyperammoniémie semble due à un phénomène intestinal.

- Nous avons vu que nous n'avons pas observé d'ictère grave chez l'enfant, en ce sens qu'il n'y a eu, chez nos 44 malades ni coma ni mort, ni de signes neurologiques vrais comme on en a décrits chez l'adulte et ceci malgré des ammoniémies très élevées.

Cette observation peut trouver une explication dans le fait que l'hépatite et l'hyperammoniémie qu'elle entraîne, surviennent dans un organisme neuf dont le système nerveux a conservé son intégrité.

°
° °

Néanmoins, nous rejoignons l'opinion émise en 1956 par ZIMMERMAN et ses collaborateurs à la suite de leurs travaux sur divers cas d'insuffisance hépatique chez l'adulte (69) .

Nous retrouvons, en effet, un rapport direct entre la gravité de l'affection hépatique et l'élévation du taux de l'ammoniémie à ceci près que, parmi nos malades des taux très élevés n'ont jamais entraîné une issue fatale.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

- 1 - Nous avons trouvé chez l'enfant normal, par la méthode automatique par dialyse, une ammoniémie située entre 100 et 300 gammas par litre, donc des taux sensiblement identiques à ceux de l'adulte.
- 2 - Nous avons constaté que, dans l'hépatite virale de l'enfant, l'ammoniémie est toujours augmentée.
- 3 - Cette augmentation est décalée dans le temps par rapport à celle des transaminases : la courbe évolutive de l'ammoniémie présente un sommet plus tardif que celui de la courbe des transaminases.
- 4 - Lorsque l'ammoniémie est très augmentée, on constate un état de torpeur de l'enfant ; mais malgré des taux élevés, nous n'avons jamais observé de coma : l'enfant supporte donc une ammoniémie qui, chez l'adulte atteint d'hépatite virale, précède ou accompagne presque toujours un coma hépatique. Sans doute s'agit-il chez l'enfant de manifestations aiguës certes, mais particulièrement rapidement réversibles.

5 - Le dosage de l'ammoniémie nous semble une épreuve biologique intéressante dans l'étude des hépatites de l'enfant car

- très simple à réaliser par la technique automatique de dialyse par l'"autoanalyseur" Technicon

- parce que bon guide de la thérapeutique et de l'évolution de l'hépatite

- parce qu'il permet de détecter certaines hépatites frustes et de poser un diagnostic retardé dans certains cas où le taux des transaminases est déjà revenu à la normale.

- 3 -

Vu :
Le Président :
Signé : R. FAUVERT

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - ADAMS R.D., FOLEY J.M.
The neurological disorder associated
with liver disease.
Res. Publ. Ass. nerv. ment. 32,
198-237, 1953
- 2 - AUSTEN F.K., CARMICHAEL M.W., ADAMS R.D.
Neurologic manifestations of chronic
pulmonary insufficiency.
New Engl. J. Med. 257, 579-590, 1957
- 3 - ASSOUS E., DREUX Cl., GIRARD M.
Ann. Biol. Chir. 18, 5-6, 319 1960
- 4 - BARNETT G.L.
The micro-titration of ammonia with
some observations on normal human
blood.
J. Biol. Chem. 29, 459-462, 1917
- 5 - BELKIN G.A., CONN H.O.
Blood ammonia concentration and brom-
sulfalein retention in upper gastroin-
testinal hemorrhage.
New Engl. J. Med. 260, 530-534, 1959
- 6 - BENHAMOU P.
Intoxication ammoniacale et coma hé-
patique.
Acta de l'Inst. d'Anest. 8, 183-211
1959

- 7 - BERRYER M.
L'ammoniémie chez les cirrhotiques.
Thèse de médecine, Paris 1959
- 8 - BERTHELOT M.
Repert. de Chim. Appl. 254, 1959
- 9 - BOCK A.
Ueber das Verhalten des Ammoniaks
im Blute von Schwangeren über seine
Ursprungsubstanz und seine Rolle bei
der Neutralitätsregulierung.
Arch. Gynäk. 140 1620, 1930
- 10 - BOCKEL R.
L'ammoniémie au cours des hémorragies
digestives.
Thèse de Médecine Strasbourg 1957
- 11 - BOCKEL R., IMLER M., FRICK A.
Etude des perturbations du métabolisme
ammoniacal au cours des affections
hépatiques.
I^o méthodes de dosage de l'ammoniaque
du sang.
Röntgen und Laboratoriumspraxis 13,
100-103, 1960
- 12 - BROWN R.H., DUDA G.D., KORKES L., HANDLER P.
A colorimetric micro-method for deter-
mination of ammonia, the ammonia con-
tent of rat tissue and human plasma.
Arch. Biochem. Biophys. 66, 301-309,
1957
- 14 - CHENDEROVITCH J., CAROLI J.
La microangioradiographie du foie et
de la rate.
Rev. Intern. Hépat. 6, 907-977, 1956

- 15 - CONN H.O.
Effect of heparin on the blood ammonia determination.
New Engl. J. Med. 262, 1103-1107, 1960
- 16 - CONWAY E.J.
Apparatus for the micro determination of certain volatile substances.
IV. The blood ammonia with observations on normal human blood.
Biochem. J. 29, 2755-2772, 1935
- 17 - CONWAY E.J., COOKE R.
Blood ammonia.
Biochem. J. 33, 457-478, 1939
- 18 - DEBOT P.
Une méthode simple de dosage de l'ammoniémie.
J. Med. Bordeaux et Sud-Ouest 137, 488-495, 1960
- 19 - DELORME M.L., DARNIS F., et FAUVERT R.
Influence de la température sur le taux de l'ammoniémie.
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. 9, III, 976-977, 1958
- 20 - DELORME M.L., DARNIS F. et FAUVERT R.
Dosage de l'ammoniac sanguin.
Rev. Intern. Hépat. 3, XI, 1961
- 21 - DROPSY G. et BOY J.
Détermination de l'ammoniémie (méthode automatique par dialyse)
Ann. Biol. Clin. 3, 4, 1961
- 22 - FAUVERT R., HARTMANN L.
Techniques modernes de laboratoire
Exp. Scienc. Franç. 92, 3e éd. Paris

- 23 - FLEURY et EBERHARD R.
Ann. Pharm. Fr. 465, 768, 1958
- 24 - FONTES G., YOVANOVITCH A.
Existe-t-il des sels ammoniacaux dans
le sang ?
Bull. Soc. Biol. 7, 1044-1055, 1925
- 25 - FONTES G., YOVANOVITCH A.
Sur l'absence probable d'ammoniaque
dans le sang veineux circulant.
C.R. Soc. Biol. 93, 271-272, 1925
- 26 - FRANÇOIS, MICHEL
Action pénicilline et aureomycine sur
les propriétés désaminantes de la flore
intestinale du Porc.
C.R. Acad. Sc. I, 124-126, 1955
- 27 - FULD H.
Ueber die diagnostische Verwertbarkeit
von ammoniakbestimmungen im Blut.
Klin. Wschr. 12, 1364-1366, 1933
- 28 - GETTLER A.Q., BAKER W.
Chemical and physical analysis of
blood in thirty normal cases.
J. Biol. Chem. 25, 211-222, 1916
- 29 - GIRARD M., ASSOUS E., CANAL J.
Ann. Biol. Clin. 17, 10-12, 592, 1959
- 30 - GROOTE J. de, VANDENBROUCKE J.
Evolution of blood ammonia after ve-
nipuncture.
Am. J. Digest. Dis. 3, 502-510 1958
- 31 - HALFF M.
Recherches sur l'ammoniémie. Epreuve
de l'ammoniémie provoquée.
Thèse de Médecine Strasbourg 1934

- 32 - HENRIQUES V., GOTTLIEB E.
Untersuchungen über den Ammoniakgehalt des Blutes.
Ztschr. F. physiol. Chem. 138, 254-261
1924
- 33 - IMLER M.
L'ammoniémie artérielle dans le diagnostic des hémorragies digestives.
Thèse de médecine Strasbourg 1960
- 34 - JACQUEZ J.A., JELTSCH R., HOOD M.
The mesurement of ammonia in plasma and blood.
J. Lab. Clin. Med. 53, 942-954, 1959
- 35 - JACQUEZ J.A., POPPEL J.W., JELTSCH R.
Solubility of ammonia in human plasma.
J. Appl. Physiol. 14, 255-258, 1959
- 36 - KLISIECKI A.
Ueber Ammoniakgehalt und Ammoniakbildung im Blute V. Der Ammoniakgehalt des normalen Menschenblutes.
Biochem. Ztscht. 172, 442-446, 1926
- 37 - KLISEICKI A., MOZOLOWSKI W., TAUBENHAUS M.
Ueber den Ammoniakgehalt und die Ammoniakbildung im blute.
VII. Ueber die Ammoniakbildung im physiologisch stagnierendem Blute.
Biochem. Ztschr. 181, 80-84, 1927
- 38 - LIEBER Ch. S., LEFEVRE A.
Métabolisme ammoniacal et intermédiaire au cours du coma hépatique.
Acta Clin. Belgica 13, 328-357, 1958
- 39 - LUBOCLUNSKY B. & ZALTA J.P.
Bull. Soc. Chim. Biol. 36, 1363, 1954

- 40 - LUCKE B., MALLORY T.
The fulminant form of epidemic hepatitis
Amer. J. Path. 22, 867-921, 1946
- 41 - Mac INDOE A.H.
Vascular lesions of portal cirrhosis.
Arch. Path. Lab. Med. 5, 23-42, 1928
- 42 - MANN J.D., BOLLMANN J.L., HUIZENGA K.A.,
FARRAR T., GRINDLAY J.H.
Blood ammonia experimental and clinical study in abnormalities of the liver and portal circulation.
Gastroenterology 27, 399-410, 1954
- 43 - MEDWEDEW A.
Ueber Desamidierungsvorgänge im Blute normaler und schilddrüsenloser Tiere
Ein Betrag zur Kenntnis der Funktionen des Schilddrüsenapparates.
Ztscht. physiol. Chem. 122, 410-448
1911
- 44 - MERCHANT A.C., GOLDBERGER R., BARKER H.G.
The preservation of blood for ammonia analysis.
J. Lab. Clin. Med. 55, 790-795, 1960
- 45 - MOSCOWITZ E.
Laennec's cirrhosis. Its histiogenesis with special reference to the role of angiogenesis.
Arch. Path. 45, 187-215, 1948
- 46 - MOYSON Fr., STEENS A., GODART S.
Le coma hépatique. Notions actuelles.
Acta Gast. Enter. Belg. 19, 85-87
janv. 1956
- 47 - NATHAN D.G., RODKEY F.L.
A colorimetric procedure for the determination of blood ammonia.
J. Lab. Clin. Med. 49, 779-785, 1957

- 48 - NELSON-SELGSON
Studies on blood ammonia in normal
and shock states.
Surgery 34, 1-8, 1953
- 49 - PARNAS J.K., HELLER J.
Ueber den Ammoniakgehalt und die
Ammoniakbildung im Blute
Biochem. Ztschr 152, 1-28, 1924
- 50 - PARNAS J.K., KLISIECKI A.
Ueber den Ammoniakgehalt und die
Ammoniakbildung im Blute
VI - Experimentelle Untersuchungen
über die Faktoren, welche den Ammo-
niakgehalt des kreisenden Blutes
beeinflussen, und über die Lokalisa-
tion der Ammoniakbildung und des
Ammoniakschwundes bei im Kaninchen.
Biochem. Ztschr. 173, 224-248, 1926
- 51 - PHEAR E.A., SHERLOCK S., SUMMERSKILL W.H.J
Blood ammonium levels in liver disea-
se and hepatic coma.
Lancet I, 836-840, 1955
- 52 - POLONOVSKI M.
Métabolisme de l'ammoniac
Ann. Physio. Physico.Chim. Biol.
731-827, 1934
- 53 - POPPER H., ELIAS H., PETTY D.E.
Vascular pattern of the cirrhotic
liver.
Ann. J. Clin. Path. 22, 717-729, 1952
- 54 - SEEGLER J.E., SCHWARTZ R., DAVIDSON C.S.
The plasma ammonia and glutamine con-
tent in patients with hepatic coma.
J. Clin. Invest. 33, 984-988, 1954

- 55 - SELIGSON D., HIRAHARA K.
The measurement of ammonia in whole
blood, erythrocytes and plasma.
J. Lab. Clin. Med. 49, 962-974, 1957
- 56 - SILEN, HARPER, MAWDSLEY, WEIRICH
Effect of antibacterial agents on
ammonia production within the intes-
tine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 88, 138-140,
1955
- 57 - SKEGGS L.T. Junior
An automatic method for colorimetric
Analysis -
Généralités sur l'autoanalyseur ;
utilisation de l'autoanalyseur.
Amer. J. Clin. Path. 28, 311-322, 1957
- 58 - SINGH I.D., BARCLAY J.A., COOKE W.T.
Blood ammonia levels in relation
to hepatic coma and the administra-
tion of glutamic acid.
Lancet, I, 1004-1007, 1954
- 59 - STAHL, BOCKEL, IMLER
L'ammoniémie artérielle post-hémorra-
gique dans le diagnostic des hémorra-
gies digestives.
Rev. Fr. et Clin. Biol. 4, 463,
mai 1959
- 60 - STAHL, BOCKEL, STRASSER, DORNER
Episodes comateux au cours d'une
cirrhose. Interpretation physio-
pathologique. Rôle de l'ammoniémie.
Considérations thérapeutiques.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris,
17-18, 610-623, 1955

- 61 - STAHL, ROGER, BOCKEL
Signification de l'ammoniémie provoquée
au cours de diverses affections hépati-
ques.
Acta Gas. Enter. Belg. 18, 854
oct.1955
- 62 - STAHL, ROGER, WITZ
Essai d'interprétation du mécanisme
de l'hyperammoniémie provoquée chez
les cirrhotiques.
C.R. Soc. Biol. 146, 1787-1791, 1952
- 63 - STAJONEVIC L.
Der Ammoniakgehalt des Blutes der Frau
während Schwangerschaft, Geburtsakt,
und Wochenbett.
Biochem. Ztscht. 239, 257-272, 1931
- 64 - TRAEGER, CABUZDA, BELLOW, DAVIDSON
Metabolism. 3, 99, 1954
- 65 - Van CAULAERT C., DEVILLER Ch., HALFF M.
Contribution à l'étude des cirrhoses
de Laënnec. Toxicité de l'ammoniaque.
Pres. Med. 41, 217-218, 1933
- 66 - Van SLYKE D.D., HILLER A.
Determination of blood ammonia in
blood.
J. Biol. Chem. 102, 109-139, 1926
- 67 - WAKIN K.G., MANN F.C.
Effect of experimental cirrhosis on
the intrahepatic circulation of blood
in the intact animal.
Arch. Path. 33, 198-203, 1942

- 68 - WEIL, MALHERBE
L'ammoniaque dans le métabolisme céré-
bral
Schweiz. Med. Wochenachrift 43, 1223-
1227, 1956
- 69 - ZIMMERMAN H.J., KORN R.J., WEINSTEIN H.G.
Observations of the source of elevated
plasma ammonia levels in hepatic insuf-
ficiency
Am. J. Med. S. 231, 177, Février 1956

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

